Relato de caso

Necrose retiniana aguda de etiologia presumível por herpesvírus

Acute retinal necrosis due to presumed herpesvirus etiology

Arthur Moreira de Freitas[1], Bruna Penna Guerra Lages[1], Isabella Cristina Tristão Pinto[2], Maria Isabel Passos Simões Dias Sampaio Tom Back[2], Wilton Feitosa de Araújo[3], Carolina Miranda Hannas[2]

RESUMO

Introdução: A necrose retiniana aguda é uma forma rara de retinite necrotizante infecciosa que acomete indivíduos independente do sexo ou da idade. É caracterizada por panuveíte aguda, com periarterite retiniana, progredindo para retinite necrotizante difusa e, eventualmente, para descolamento de retina. Este trabalho objetiva relatar um caso de necrose retiniana aguda, com acometimento unilateral e etiologia presumível por herpesvírus. Descrição do caso: Homem de 67 anos, queixando dor ocular e baixa acuidade visual no olho direito, com 15 dias de evolução. Apresentava redução da acuidade visual, uveíte anterior e posterior, com lesões sugestivas de necrose retiniana aguda. Foi investigado para HIV, tuberculose, sífilis, toxoplasmose e herpesvírus. Apresentou IgM e IgG positivo para citomegalovírus e apenas IgG positivo para vírus herpes simples. Apesar do IgM positivo para CMV, foi optado por manter o tratamento com o Aciclovir, devido a forte suspeita etiológica de herpes simples. O paciente evoluiu com boa resposta ao tratamento, apresentando melhora clínica e visual. Discussão: Os agentes causadores de necrose retiniana aguda mais comuns são os vírus herpes simples e varicela zóster, porém outros vírus da família devem ser investigados. O diagnóstico é clínico, na maioria dos casos, mas a confirmação etiológica pode ser realizada. A análise de fatores clínicos e epidemiológicos, associada à classificação da uveíte e à observação dos achados oftalmológicos são um bom guia para a definição etiológica e para a melhor condução do caso. Os exames complementares devem ser solicitados criteriosamente, tendo os resultados relacionados com a clínica, antes da tomada de decisão.

Palavras-chave: Uveíte. Síndrome de Necrose Retiniana Aguda. Herpesviridae.

ABSTRACT

Introduction: Acute retinal necrosis is a rare form of infectious necrotizing retinitis that affects individuals regardless of sex or age. It is characterized by an acute panuveitis, with associated retinal periarteritis, progressing to a diffuse necrotizing retinitis and, eventually, to retinal detachment. This study aims to report a case of acute retinal necrosis, with unilateral involvement and presumed etiology by herpesvirus. Case description: A 67-year-old man, complaining of eye pain and low visual acuity in his right eye, with 15 days of evolution. He had reduced visual acuity, anterior and posterior uveitis, with lesions suggestive of acute retinal necrosis. The patient was tested for HIV, tuberculosis, syphilis, toxoplasmosis and herpesvirus. He presented positive IgM and IgG for cytomegalovirus and positive IgG for herpes simplex virus, only. Despite the positive IgM for CMV, the treatment with Acyclovir was sustained due to the strong etiological suspicion of herpes simplex. The patient evolved with good response to treatment, progressing with clinical and visual improvement. Discussion: Acute retinal necrosis cases due to infection are frequently related to herpes simplex and varicella zoster viruses, but other viruses of the same family should be investigated. The diagnosis is clinical, in most cases, but etiological confirmation can be performed. The analysis of clinical and epidemiological factors, associated with the according classification of the onset uveitis and the observation of ophthalmological findings is a solid based thread for the etiological definition and for better management of the case. Complementary exams must be carefully requested, and the results must be associated with the clinical presentation before the medical conduct is chosen.

Keywords: *Uveitis. Retinal Necrosis Syndrome, Acute. Herpesviridae.*

1 -Faculdade Ciências Médicas - Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

2 - Instituto de Olhos Ciências Médicas - Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

3 - Santa Casa de Misericórdia - Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Instituição: Instituto Vizibelli - Hospital Lifecenter - Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Autor correspondente: Maria Isabel Passos Simões Dias Sampaio Tom Back

Endereço eletrônico: bbelsampaio@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A necrose retiniana aguda (NRA) é uma forma rara de retinite necrotizante infecciosa que acomete tanto indivíduos imunossuprimidos, como também indivíduos imunocompetentes, independente do sexo ou da idade.[1,2] Possui incidência de 0,50–0,63 por milhão por ano, correspondendo a 1,3% das uveítes.[3] O quadro é caracterizado por uma panuveíte aguda, com periarterite retiniana, progredindo para retinite necrotizante difusa e, eventualmente, para descolamento de retina regmatogênico (DRR).[1,2]

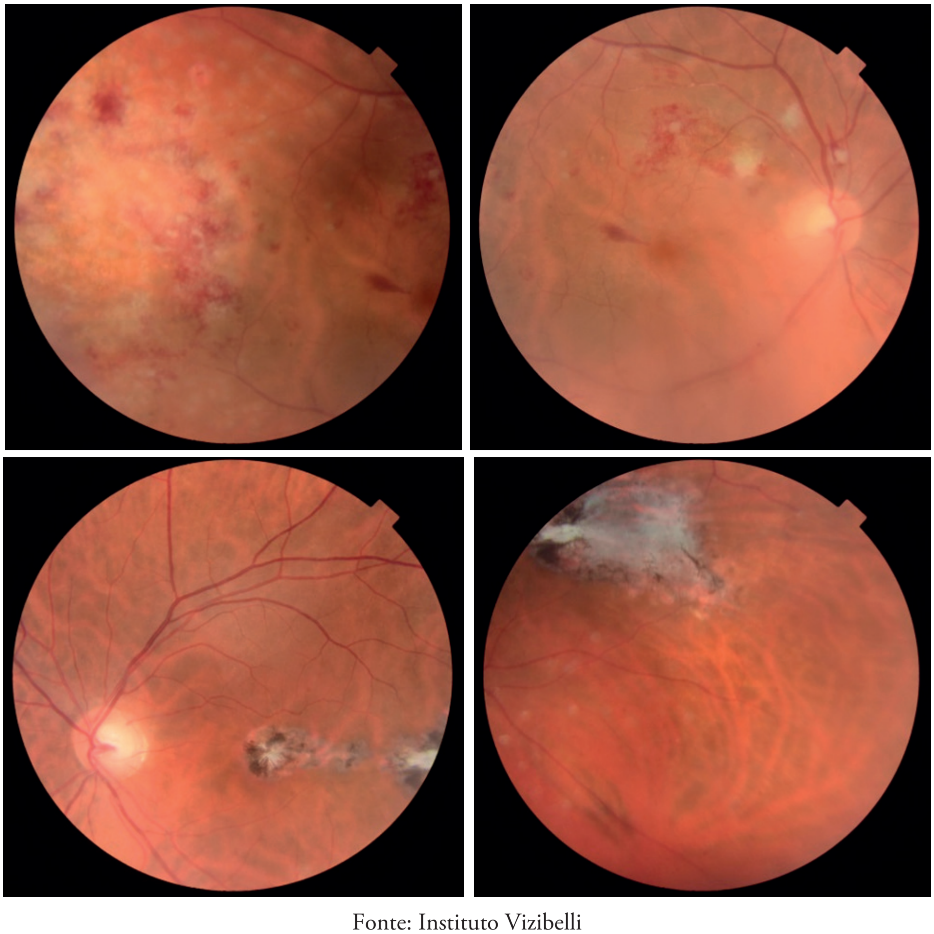
A principal etiologia são os vírus da família *herpesviridae*, sendo o vírus herpes simples (HSV) o mais comum em jovens e o vírus varicela zóster (VVZ) o mais comum em idosos. O prognostico é reservado, dada a possibilidade de eventos isquêmicos retinianos, de acometimento do nervo óptico e de DRR, com mais da metade dos acometidos mantendo visão de 0,10. A gravidade do quadro torna o diagnóstico clínico e etiológico essencial, possibilitando o estabelecimento de tratamento assertivo e precoce.[1]

Este trabalho objetiva relatar um caso de NRA, com acometimento unilateral e etiologia presumível por herpesvírus, ressaltando fatores clínicos e epidemiológicos essenciais para o diagnóstico e para o tratamento.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente masculino de 67 anos, com história pregressa de criptococose pulmonar (2015), em tratamento para granulomatose linfomatóide com prednisona 20 mg/dia, sem outras comorbidades, com passado de toxoplasmose ocular tratada no olho esquerdo (OE) e de facoemulsificação com implante de lente intraocular (LIO) em ambos os olhos (AO). Compareceu com queixa de dor ocular e baixa acuidade visual, com 15 dias de evolução, no olho direito (OD). Apresentava acuidade visual com correção de 0.32 (-0.50 DE -0.75 x 15 DC) no OD e 0.05 (-0.75 DE) no OE. A biomicroscopia evidenciava conjuntiva calma, córnea transparente com precipitados ceráticos, reação de câmara anterior (2/4+), midríase paralítica e LIO tópica no OD e ausência de alterações no OE. A fundoscopia (Figura 1) mostrou vitreíte, escavação fisiológica, presença de lesões esbranquiçadas de aspecto exsudativo em região temporal próximas a arcada temporal superior, áreas de exsudação e de hemorragias intra retinianas maculares e temporais à mácula no OD; e vítreo claro, escavação fisiológica e lesão sugestiva de cicatriz de coriorretinite temporal à fóvea no OE, sem sinais de atividade. A pressão intraocular era 28 mmHg no OD e 15 mmHg no OE.

Figura 1: Fundoscopia OD antes do tratamento (acima) e fundoscopia OE (abaixo).

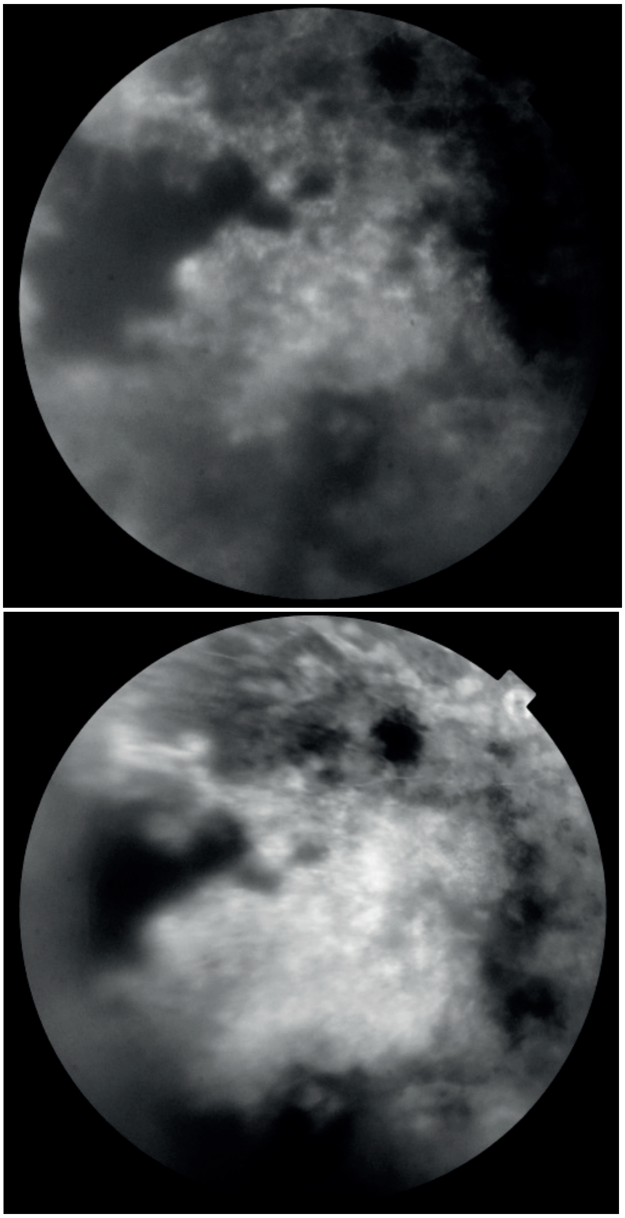


Fonte: Instituto Vizibelli

O exame de angiografia (Figura 2) evidenciou lesão compatível com coriorretinite, mostrando exsudação difusa temporal, com ausência de áreas importantes de isquemia ou de neovasos e presença de edema macular leve no OD e lesão sugestiva de coriorretinite de

aspecto cicatricial no OE. As prováveis etiologias aventadas foram tuberculose ocular, sífilis ocular, toxoplasmose atípica e necrose retiniana aguda por herpesvírus, sendo a última a principal. O tratamento escolhido foi o Aciclovir intravenoso (10 mg/Kg de 8/8h), durante 14 dias, seguido por administração via oral (800 mg, 5 vezes ao dia), por 12 semanas. Também, foi prescrito prednisona oral (20 mg/dia), tropicamida tópica de 8/8h e maxidex tópico de 3/3h, em desmame.

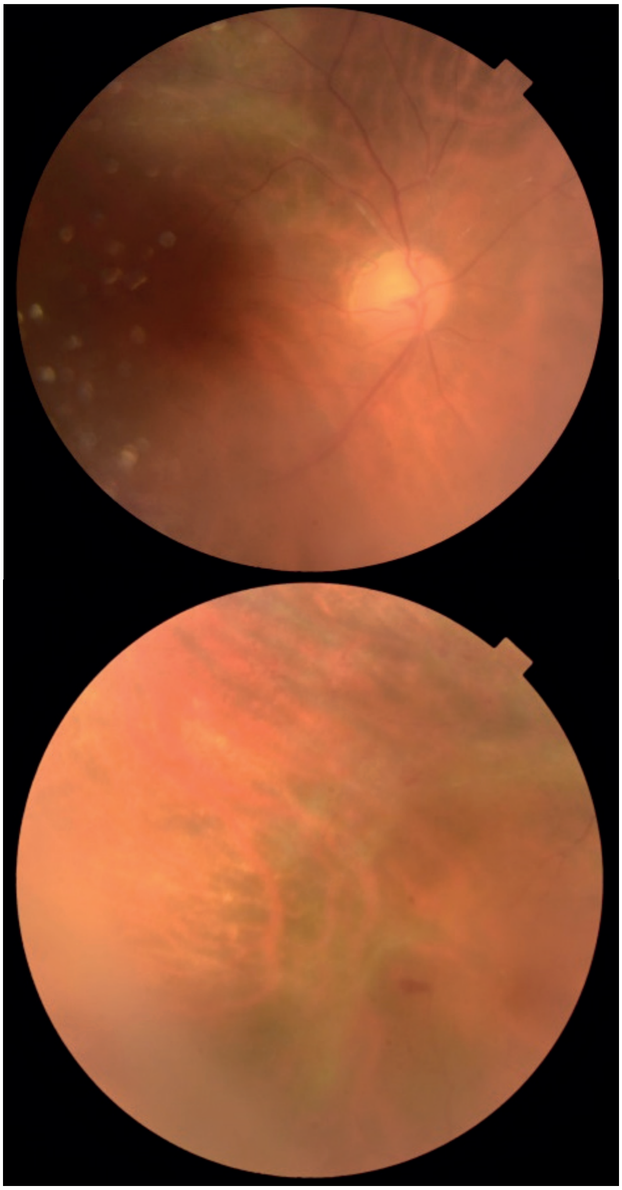
Figura 2: Angiografia OD antes do tratamento



Fonte: Instituto Vizibelli

Durante a internação, o paciente apresentou IgG positivo e IgM negativo para toxoplasmose, VDRL e FTA-ABS negativos, sorologia para HIV negativa e propedêutica para tuberculose negativa. O exame de IgG foi positivo para citomegalovírus (CMV) e para HSV e de IgM positivo apenas para CMV. Apesar do IgM positivo, foi optado por manter o tratamento com o Aciclovir, devido a forte suspeita clínica de infecção por HSV. O exame para VVZ não estava disponível. O paciente evoluiu com boa resposta ao tratamento, com melhora clínica (Figura 3) e acuidade visual final 0.50.

Figura 3: Fundoscopia OD após o tratamento



Fonte: Instituto Vizibelli

DISCUSSÃO

A NRA pode ocorrer isoladamente ou associada às infecções virais extra oculares, como a infecção cutânea e a encefalite por HSV.[1] A duração média dos sintomas é de 15 dias. Em geral, o quadro ocular tem início unilateral, com borramento visual e floaters, devido a vitreíte, podendo cursar com dor, como no caso relatado.[1,3]

Os critérios diagnósticos definidos pela Sociedade Americana de Uveítes incluem a presença de uveíte anterior e de vitreíte proeminentes; a presença de infiltrados periféricos (caracterizados por lesões branco amareladas profundas com bordas bem definidas e com possíveis hemorragias associadas), a progressão circunferencial acometendo tardiamente o pólo posterior; a vasculite retiniana oclusiva e a rápida progressão na ausência de tratamento. As

lesões agudas tendem a se resolver após 6 a 12 semanas, deixando uma lesão necrótica com bordas hiperpigmentadas, nos locais de infiltrado.[1]

Os agentes mais comuns são o HSV e o VVZ, porém outros vírus da família devem ser investigados. O diagnóstico de NAR é clínico, na maioria dos casos, mas a confirmação etiológica pode ser realizada.[4] Os testes de anticorpos no soro e nos fluidos oculares, a cultura viral, a biópsia retiniana e a imunocitoquímica, são úteis, mas o uso é dificultado por baixa sensibilidade ou especificidade, disponibilidade limitada ou risco excessivo.[5] A reação em cadeia da polimerase (PCR), para pesquisa viral ou anticorpos antivirais, pode ser feita após paracentese da câmara anterior para obter humor aquoso ou após biópsia do vítreo.[4] A PCR quantitativa em tempo real (qPCR) detecta o ácido desoxirribonucléico viral e estima com precisão o número de cópias do genoma viral em fluidos oculares. Em relação às taxas de detecção de vírus patogênicos, o teste mostrou taxas positivas de 79-100% para HSV ou VVZ em casos de suspeita NRA.[5]

Em relação aos agentes da família *herpesviridae*, sabe-se que o HSV tipo 1 (HSV-1) e tipo 2 (HSV-2) são integrantes da subfamília *Alphaherpesvirinae*, conhecidos pela alta capacidade de estabelecer latência nos gânglios sensoriais. O contato próximo é a principal via de transmissão e a infecção, geralmente, é assintomática. A soroprevalência chega a 90% na população adulta e a recorrência de infecção é alta. O HSV-1 é mais relacionado a lesões orofaciais e encefalite. O HVS-2 é mais associado a lesões genitais, meningite asséptica e infecções graves em neonatos.[6]

A infecção pelo HSV é a causa mais comum de cegueira por problemas na córnea, nos países desenvolvidos. Existem controvérsias quanto à existência do HSV ocular na ausência de ceratite. Na maior parte dos pacientes, a ceratite e a uveíte anterior são causadas por hipersensibilidade às partículas virais na úvea.[7] Os quadros corneanos incluem a ulceração dendrítica ou geográfica associada a uveíte anterior, a ceratite disforme associada a uveíte anterior e a uveíte anterior dissociada de ceratite. No último caso, há possibilidade de ceratite prévia que não deixou lesões aparentes.[1] O HSV pode cursar com acometimento posterior provocando NRA, principalmente em paciente jovens. O diagnóstico de acometimento por HSV foi o principal devido às características clínicas de lesão observada e, principalmente, devido a boa resposta ao tratamento com o Aciclovir.

O VVZ provoca varicela, geralmente em crianças, ficando latente nos gânglios sensoriais, com possibilidade de provocar herpes zoster, no adulto. Ele pode provocar uveíte anterior granulomatosa de severidade variada, associada a hipoestesia corneana e a hipertensão ocular. Também, pode provocar NRA, principalmente em indivíduos idosos.[1] A história pregressa é uma peça chave no diagnóstico e o paciente não apresentava relato do infecção por VVZ.

Já o CMV é um herpesvírus, com apresentação variável, que vai de assintomática até quadro agudo semelhante à mononucleose. Também é capaz de persistir em estado latente e reativar posteriormente. Acomete principalmente crianças, de forma congênita, perinatal e horizontal. No adulto, a forma mais comum de transmissão é o contato íntimo, com soroconversão assintomática de regra em imunocompetentes. Entretanto, sintomas na forma de mononucleose, podem ocorrer. A latência é incomum em adultos.[8]

O portador de CMV pode apresentar uveíte anterior crônica ou recorrente e endotelite, associada a hipertensão ocular.[1] Estudos atuais indicam que o CMV causa inflamação ocular crônica em imunocompetentes, sem fisiopatologia clara. Indicando-o como agente etiológico de mais 30% dos casos de uveíte anterior hipertensiva, assim como de outras síndromes, como a Posner-Schlossman e o Fuchs.[9]

A retinite por CMV é mais prevalente em imunocomprometidos, considerada infecção oportunista comum em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, com forte associação com baixa contagem de linfócitos TCD4+.[1] Geralmente, inicia-se na periferia, com um ou dois infiltrados esbranquiçados e densos, associados a hemorragias em chama de vela. Evoluem para manchas amareladas granulares, que representam áreas de necrose e de edema. O processo tem avanço lento pelo curso das veias retinianas, até ocupar toda a superfície, levando a atrofia completa da retina, e, ocasionalmente, envolvimento do nervo óptico. Alguns pacientes chegam a desenvolver DRR ou descolamento exsudativo da retina.[10] O paciente não apresentava imunossupressão, apesar do uso de corticoterapia sistêmica, e mostrou boa resposta ao tratamento com Aciclovir, afastando o diagnóstico etiológico de CMV, mesmo com exames positivos.

Outras etiologias não virais devem sempre ser levadas em consideração nos quadros de uveítes infecciosas, no Brasil, como: a tuberculose ocular, a sífilis ocular e a toxoplasmose ocular.[1] Os diagnósticos foram afastados pela avaliação clínica e laboratorial e pela boa resposta ao tratamento antiviral.

O tratamento da NRA objetiva acelerar a resolução das lesões e reduzir o risco de envolvimento do segundo olho.[1] O acometimento bilateral ocorre em até 70% dos casos não tratados e em cerca de 30% dos casos, em geral. O acometimento do olho contralateral tende a ocorrer alguns meses após o quadro inicial - semanas e anos - com inflamação mais branda, menores taxas de DRR e melhores desfechos visuais.[2]

É preconizado o uso de Aciclovir intravenoso (10 mg/Kg - 8/8h), durante 10 a 14 dias, seguido por administração via oral (800 mg, 5 vezes ao dia), por 6 a 12 semanas. O tratamento oral pode ser feito com valaciclovir ou famciclovir, apresentando desfechos similares.[1]

O Aciclovir é o antiviral modelo no tratamento dos herpesvírus, com ativação inicial pela enzima timidina quinase, induzida por vírus. Possui atividade alta para HSV e 10 vezes menor para VVZ. É moderada para o vírus Epstein Barr, que tem baixa atividade da enzima timidina-quinase, e baixa para o CMV, que não possui timidina-quinase e a polimerase do DNA é pouco inibida.[11]

Ele é o antiviral mais prescrito, considerado escolha nas infecções por HSV, devido à maior seletividade de ação, baixa toxicidade e boa eficácia. Está disponível para uso clínico e demonstrou segurança e eficácia notáveis contra infecções leves a graves causadas por HSV e VZV, inclusive em imunocomprometidos. A droga reduz o tempo de cicatrização das lesões herpéticas e a duração da dor, em imunocomprometidos.[12]

Nos casos de CMV, a prevenção e o tratamento são feitos com ganciclovir e valganciclovir, unidos ao uso off-label de foscarnet, em alguns casos. O Cidofovir tem atividade contra o CMV, mas a sua toxicidade renal impede o seu uso na prática clínica.[13] Mesmo com IgM positivo para CMV, foi optado pelo tratamento com Aciclovir, pela forte suspeita clínica de HSV e pela boa resposta ao tratamento inicial com a droga.

O uso de antiviral intravítreo, como o ganciclovir e o foscarnet, pode melhorar o prognóstico. Já o uso de corticoterapia sistêmica, 24 horas após o início do antiviral, é indicado em casos severos.[1]

O prognóstico da doença é ruim, principalmente, se envolvimento do nervo óptico ou se ocorrência de DRR. A literatura mostra taxas de DRR entre 20 e 73%, provavelmente por

diferenças nos critérios e nas definições dos estudos. Em geral, essa complicação ocorre um a dois meses após o início dos sintomas, quando as áreas de necrose retiniana facilitam a formação de roturas e quando ocorre uma possível contração do corpo vítreo e formação de membranas.[3] A vitrectomia é comumente indicada como tratamento.[1] Ela, também, pode ser feita para aliviar a tração vitreorretiniana e prevenir o DRR, com benefício incerto. A retinopexia a laser ao redor de áreas necróticas, para induzir a cicatrização das bordas, também, é controversa. Trabalhos recentes sugerem o abandono da técnica.[3]

Acompanhando este caso concluímos que a avaliação clínica criteriosa é fundamental na condução de casos de uveíte. A análise de fatores clínicos e epidemiológicos, associada à classificação da uveíte e à observação dos achados oftalmológicos é um bom guia para a definição etiológica da doença e melhor condução do caso. Os exames complementares devem ser solicitados e aplicados de maneira criteriosa, tendo os resultados sempre relacionados com a clínica, antes da tomada de decisão.[1]

REFERÊNCIAS

1. Salmon JF. Kanski`s. Clinical Ophthalmology. A Systematic Approach. 9 ed. Oxford: Elsevier publishers, 2020; p.916.
2. Lei B, Jiang R, Wang Z, Xu G, Wu X, Zhou M. Bilateral acute retinal necrosis. Retina. 2020 Jan; 40(1):145-53.
3. Risseeuw S, de Boer JH, ten Dam–van Loon NH, van Leeuwen R. Risk of rhegmatogenous retinal detachment in acute retinal necrosis with and without prophylactic intervention. Am j ophthalmol. 2019 Oct; 206:140-48.
4. Tanaka T, Fonseca FL, Junior JH. Necrose retiniana aguda por presumível etiologia viral por herpes simples resultando em endoftalmite: Relato de caso. Rev Bras Oftalmol. 2011; 70(1): 41-5.
5. Sato T, Yamamoto W, Tanaka A, Shimazaki H, Sugita S, Kaburaki T, *et al*. Viral Loads in Ocular Fluids of Acute Retinal Necrosis Eyes Infected by Varicella-Zoster Virus Treated with Intravenous Acyclovir Treatment. J Clin Med. 2020 Apr; 9(4): 1204.
6. Tselis A.Neurovirology. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier, 2014;p.1-13.
7. Valerio GS, Lin CC. Ocular manifestations of herpes simplex virus. Curr Opin Ophthalmol. 2019 Nov; 30(6):525-531.
8. Johnson J, Anderson B, Pass RF. Prevention of maternal and congenital cytomegalovirus infection. Clin Obstet Gynecol. 2012 Jun; 55(2): 521–530.
9. Joye A, Gonzales JA. Ocular manifestations of cytomegalovirus in immunocompetent hosts. Curr Opin Ophthalmol. 2018 Nov; 29(6):535-542.
10. Ballinger R. CMV retinitis. Optom Vis Sci. 1995 Apr; 72(5):305-309
11. Kimberlin DW, Whitley RJ. Antiviral therapy of HSV-1 and -2. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, *et al.*, editors. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 64.
12. Tagliari NAB, Kelmann RG, Diefenthaler H. (2012). Aspectos terapêuticos das infecções causadas pelo vírus herpes simples tipo 1. Perspectiva. 2012; 36(133): 191-201.
13. Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. Eur J Pediatr. 2010 Sep;169(9):1061-7.